1880
LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

Die Chromniere.

Inaugural-Dissertation,

welche

nebst beigefügten Thesen

mit Genehmigung der medicinischen Facultät der Universität zu Breslau

zur Erlangung der Doctorwürde

in der Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

Dienstag, den 10. August 1880, Mittags 1 Uhr,

in der Aula Leopoldina

öffentlich vertheidigen wird

Eugen Kabierske,
prakt. Arzt.

Opponenten:

Dr. med. ***A. Henry,*** *Assistenzarzt am Allerheiligen-Hospital zu Breslau.*

Dr. med. ***C. Partsch,*** *Assistenzarzt der Kgl. chirurgischen Klinik zu Breslau.*

Breslau,
Druck von Wilh. Gottl. Korn.
1880.

Seinen theuren Eltern

in kindlicher Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom

Verfasser.

Vorwort.

Auf freundlichen Rath des Herrn Professor *Dr. Cohnheim* unternahm ich es während einiger verflossener Ferienmonate die von *Dr. Gergens* beobachtete Wirkung der Chromsäure und ihrer Präparate auf den thierischen Organismus eingehender zu studiren, besonders in ihrer Wirkung auf die Nieren.

Die damals von mir gemachten Beobachtungen theilte Herr Professor *Dr. Weigert* im Archiv für Pathologie und Physiologie (Bd. 67) mit, unter ausdrücklichem Hinweis auf meine spätere Publication. Auch in einer neueren Abhandlung in *Volkmanns* Sammlung klinischer Vorträge thut Professor *Weigert* dieser Beobachtungen Erwähnung; desgleichen *Dr. Lassar* in einem vor der Berliner physiologischen Gesellschaft gehaltenen Vortrage und andere Arbeiten citiren die von jenen Herren mitgetheilten Thatsachen. Trotzdem meine Neigung und mein specieller Beruf mir die Beschäftigung mit anderen Fragen näher legte, veranlassten mich letztgenannte Umstände, trotzdem viele Monate seit jenen ersten Studien verflossen sind und Andere über diesen Gegenstand berichtet haben, die Frage wieder aufzunehmen und wieder zu bearbeiten; um so mehr, als ich den *Weigert*'schen Mittheilungen noch manches hinzuzufügen hatte. Auch drängte es mich die interessanten Befunde nach Kräften für die allgemeine Pathologie und Physiologie der Nieren auszubeuten, da manche Streitfrage durch sie neues Licht zu erhalten schien. Leider ist mir das nur in unvollkommener Weise gelungen.

Im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie theilte *Gergens* eine zufällig gemachte Beobachtung mit, nach der die Chromsäure und deren Salze dem thierischen Organismus einverleibt, ausser anderen pathologischen Veränderungen auch solche an den Nieren hervorrufen sollten. Er hatte einige Tropfen gelöster Chromsäure ins Rückenmark von Hunden eingespritzt und beobachtete darnach ein krampfhaftes Anziehen der Hinterbeine, Erection, Steigerung der Temperatur in den Pfoten, Appetitlosigkeit, Erbrechen, im Harn Eiweiss, Harncylinder und Nierenepithelien. Nach wenigen Tagen waren die Thiere verendet. Die von Professor *Recklinghausen* untersuchten Nieren zeigten einen grossen Blutreichthum, Ekchymosen auf der Oberfläche der Rinde, diese selbst auf dem Längsschnitt gelb, die Marksubstanz dunkelroth, die Epithelien trüb und verfettet, das interstitielle Gewebe unverändert: Parenchymatöse desquamative Nephritis.

Der Gedanke, dass centrale Reizung diese active Hyperaemie der Nieren hervorgerufen, lag nahe, musste aber verlassen werden, da die gleiche Anwendung von Ferrum sexquichloratum, ja die dauernde Reizung des Rückenmarks durch ein mit Borsten versehenes Korkstückchen nicht im Stande war die oben erwähnten Veränderungen an der Niere hervorzurufen, vollends die subcutane Einspritzung der Chromsäure in gleicher Weise einwirkte. Bei letzteren Versuchen fand *Gergens* nach schnell erfolgendem Tod der Thiere Ekchymosen auf der stark injicirten Blasenschleimhaut, Entzündung der Schleimhaut des Darmcanals, besonders der des Dickdarms. Brechen und starke Durchfälle waren schon wenige Stunden nach der subcutanen Injection aufzutreten.

Angeführte Veränderungen der toxischen Einwirkung der Chromsäure als solcher zuzuschieben nahm *Gergens* Anstand, da diese an der Stelle der Einspritzung nachweislich zum grössten Theile zu Chromoxyd reducirt wird und der Rest von dem alcalischen Blut neutralisirt werden konnte. Auch lehrten ihn weitere Versuche die gleiche Wirksamkeit der neutralen chromsauren Salze. Auf Grund letzter Thatsache sagte sich *Gergens:* die resorbirte Chromsäure wird vom Blute neutralisirt und wirkt wie ein neutrales chromsaures Salz, welches die physiologische Zusammensetzung und die Function des Blutes nicht stört. Erst in den Nieren, im Contact mit deren Epithelien wird die Säure wieder frei und wirkt als Entzündungsreiz auf das Parenchym derselben. Nun ist ja allerdings der frisch gelassene Harn der Pflanzenfresser alcalisch, doch braucht er das nicht im Moment der Berührung mit den Nierenepithelien zu sein, ja bei dem grossen Reichthum an Pflanzensäuren und Kohlensäure kann dort vielleicht im Moment der Ausscheidung freie Chromsäure auftreten und ihre Wirkung entfalten. Damit würde sich auch die Wirkung auf die Schleimhaut des Dickdarms erklären, wo das mit dem alcalischen Secret der Dickdarmschleimhaut ausgeschiedene Chromsalz in Berührung mit dem sauren Dickdarminhalt Chromsäure frei werden lässt.

Dieser Mittheilung von *Gergens* folgte bald eine andere von *Dr. August Mayer*,*) welche die toxische Wirkung der Chromsäure bestätigte, aber nicht gut in Einklang mit der Erklärung *Gergens* gebracht werden zu können schien, da in ihr der Nachweis geführt wurde für die Aufnahme der Chromsäure ins Blut. *Mayer* wies sie nicht nur qualitativ im Blut und in der Leber nach, sondern bestimmte sie auch quantitativ. Er beobachtete bei seinen Versuchen, bei denen er Kaninchen den 1000. Theil ihres Körpergewichtes von einer 50 % Lösung einverleibte baldiges Erbrechen, Unruhe, Winseln, Speichelfluss, Abgang breiig flüssiger Fäces, zuckende Bewegungen, allgemeine Convulsionen, reactionslose Pupillen, auch Sopor. Die Sectionsbefunde waren im ersten Falle:

*) Medicin. Jahrbücher von Stricker 1877.

Mässige Injection und Schwellung der Schleimhaut des Magens und Dünndarms, der stellenweise von einer röthlich trüben schleimigen Masse erfüllt ist, blutreiche Nieren, trüben eiweisshaltigen Harn;

im zweiten Falle:

gewulstete Magenschleimhaut, auf der Höhe der Wülste Ekchymose, ebenso im Anfang des Dünndarms, der sonst mässig injicirt stellenweis schleimige Massen abgelösten Darmepithels zeigt, die Harnblase leer, ihre Schleimhaut mit Ekchymosen bedeckt, die Nieren blutreicher als gewöhnlich.

Das waren die bis dahin einzigen in der Literatur bekannten Fälle von einer durch Chrompräparate experimentell erzeugten Störung der Nierenfunctionen, als ich daran ging, dieselbe einer näheren Prüfung zu unterziehen. Da mich die ersten Versuche bald lehrten, dass die in den Nieren sich findenden Veränderungen ganz eigener Natur waren, Veränderungenwaren, diean den Nieren bislang noch nicht beobachtet worden waren, so versuchte ich es den Verlauf dieses interessanten pathologischen Precesses in seinen einzelnen Phasen zu verfolgen. Zu diesem Behufe brachte ich Kaninchen chromsaure Salze in kleineren Dosen bei, die besagte Nierenveränderung hervorzurufen im Stande waren, ohne die Thiere zu tödten. Verschieden lange Zeit nach der Intoxication tödtete ich die Thiere. In der Mehrzahl der Versuche verwandte ich eine 5% Lösung neutralen chromsauren Kalis (K_2 Cr. O_4) und spritzte davon eine halbe bis ganze Pravaz'sche Spritze (0,025—0,05 des Salzes) ins Unterhautbindegewebe des Ober- oder Unterschenkels. Bei dieser Dosis, welche je naeh dem Körpergewicht des Thiers, dessen Ernährungszustande, also nach Massgabe seiner Widerstandsfähigkeit variirt wurde, blieben die Intoxicationserscheinungen von Seiten des Darmes aus, wurden die Nieren in gleicher Weise wie bei grösseren Dosen afficirt, blieben die Thiere aber länger am Leben, ja überstanden sogar die Intoxication, was ich zum Studium der Regeneration der Nierenepithelien mit Freuden begrüsste. Ausserdem benutzte ich auch das doppelt chromsaure Kali und das neutrale chromsaure Ammoniak. Die Präparate wirken alle, am schnellsten das doppelte chromsaure Kalisalz. Freilich spottete oft der

spontan erfolgte Tod der Thiere meinen Bemühungen, eine Aufeinanderfolge von Bildern verschieden vorgerückter Nierenerkrankung zu erhalten, doch konnte ich viele dieser Fälle mit dafür verwerthen, da die specifische Einwirkung auf die Nieren meiner Ueberzeugung nach den Tod nicht herbeigeführt hatte.

Die Kaninchen wurden in einem Behälter von Zinkblech mit doppeltem Boden gehalten. Der obere Boden siebartig durchbrochen, liess den Urin der Thiere schnell nach unten und durch eine Ausflussöffnung des schief geneigten unteren Bodens in ein untergestelltes Gefäss abfliessen, so dass eine Verunreinigung mit Excrementen möglichst vermieden wurde. Die Mengen des Urins wurden meist täglich, häufig mehrmals täglich gemessen, chemisch und mikroskopisch untersucht und mittelst Urometer das specifische Gewicht bestimmt.

Die mikroscopische Untersuchung der Nieren wurde bald in frischem bald gehärtetem Zustand vorgenommen. Die frisch anzusehenden Präparate untersuchte ich entweder ohne jede Zusatzflüssigkeit oder verwerthete als solche den filtrirten Harn des Thieres. Die mittelst Alcohol, Müller'scher Flüssigkeit oder neutralem chromsaurem Ammoniak in kleinen Scheiben gehärteten Präparate wurden mit Gummi arabicum an einen passend geschnittenen Korken befestigt und dann mit einem Long'schen Mikrotom Schnitte in Längs- und Querrichtung der Harnkanälchen angefertigt. In mehreren Fällen bediente ich mich auch der *Posner*'schen Kochmethode, nach der kleine Gewebsstückchen minutenlang ins kochende Wasser geworfen, hinreichend zum Schneiden gehärtet sind. Um übrigens schnell gute und grosse mikroscopische Schnitte von der Niere zu erhalten, durchspritzte ich lieber die Niere von der Arterie her mit absolutem Alkohol und befestigte ein davon abgeschnittenes Stückchen auf Kork. Mit dem Mikrotom liessen sich dann durchaus brauchbare Schnitte anfertigen. Fast immer untersuchte ich nach vorangegangener Färbung. Dazu benutzte ich mit grosser Vorliebe das von Professor *Weigert**) in die mikroskopische Technik eingeführte Bismarckbraun, ein Anilin-

*) Archiv für mikroskopische Anatomie 1878.

farbstoff, der für die Nieren alle Vorzüge eines mikroskopischen Färbemittels besitzt. Er färbt schnell und sicher, überfärbt nie, hält dauernd fest an den tingirten Geweben, die beim Auswaschen nie unbrauchbar entfärbt werden und in den verschiedensten Untersuchungsmedien angesehen werden können. Besonders hervorzuheben ist seine präcise Färbung der Kerne, welche alle Details aufs genauste zu Tage treten lässt. Dazu kommt seine überaus einfache Handhabung, welche dem Mikroskopiker seine Arbeit wesentlich verkürzt. In Gebrauch hatte ich eine concentrirte wässrige und alkoholische Lösung. Letzterer gebe ich den Vorzug.

Nebenbei verwandte ich auch Haematoxylin, Methylviolet, Carmin und Pikrocarmin in bekannten Lösungen zu der Färbung. Die Schnitte wurden bald durch Glycerin, bald in einer Mischung von Nelkenöl und Kreosot aufgehellt und eventuell in Canadabalsam eingeschlossen. Isolationspräparate fertigte ich nach Professor *Heidenhain* an durch Einlegen kleiner Nierenstückchen in eine 5% Lösung neutralen chromsauren Ammoniaks oder eine Mischung dieser Flüssigkeit mit Kochsalz (Ammonium chromicum neutrale 5,0, Natrium chloratum 10,0 Aqua destill. 100,0) oder in verdünnte Salzsäure oder Salpetersäure.

Dies als einleitende Bemerkungen zur Technik meiner Versuche, aus deren grösserer Reihe ich nunmehr einige anführen will. Ich versuchte sie so zu gruppiren, dass man den Ablauf der Nierenaffection in ihren einzelnen Stadien übersehen kann. Möglich, dass bei dieser immerhin willkürlichen Anordnung der Befunde manches anders zu gruppiren wäre.

Die zunächst folgenden Mittheilungen beschränken sich nur auf die Nieren und deren erste nachweisbare Structurveränderungen nach erfolgter Intoxication. Ich glaube damit grösseren Weitläufigkeiten aus dem Wege zu gehen, da hervorstechendere Intoxicationserscheinungen weder während des Lebens noch aus dem Sectionsbefunde in der so kurzen Zeit nachzuweisen waren. Diese genauer zu schildern behalte ich mir für bald mitzutheilende Fälle vor, wo die Thiere die Vergiftung längere Zeit überlebt haben.

I.

Einem mittelgrossen Kaninchen war 0,05 neutralen chromsauren Ammoniaks in Lösung in den rechten Oberschenkel subcutan injicirt und das Thier nach 12 Stunden getödtet worden, nachdem Spuren von Eiweiss im Harn nachgewiesen waren. Die Nieren zeigten normale Grösse, Farbe und Consistenz; ein besonderer Blutreichthum einzelner Nierenabschnitte fiel auf dem Längsschnitt nicht auf. Die mikroskopische Untersuchung ergab alles normal bis auf die tubuli contorti, an denen sich folgende leichte Veränderungen zeigten. Die Epithelkerne waren schwächer gefärbt, die Zellen hatten häufig einen mehr minder hohen homogenen Innentheil, welcher das scheinbar normalweite Lumen bedeutend verengte; häufig auch fand man solch homogenen Innnentheil nach dem Lumen in einen feinen Faden (Gerinnsel)*) ausgezogen, der sich mit anderen verband und so ein zierliches Netz bildete; stellenweise war ein Maschenraum mit homogener Masse erfüllt und erschien wie ein der Epithelzelle bläschentörmig entquillender Tropfen. Die vielfache Durchmusterung der Bilder von verschiedenen in gleicher Zeit getödteten Versuchsthieren hat mich von meiner anfänglichen Annahme, ein Kunstproduct vor mir zu haben, zurückgebracht. Längsschnitte zeigten dasselbe Verhalten. Den einzelnen Zellen entsprechend sieht man einen hellen, homogenen, pyramidenartigen Innentheil, der in einen feinen Faden ausläuft. Dieser verästelt sich stellenweise mit anderen zu einem niedlichen Maschenwerk. Zuweilen sind die Fäden körnig, so dass man glauben möchte, durch Silberbehandlung hergestellte Epithelgrenzen zu sehen.

II.

Die Versuchsanordnung war dieselbe, doch wurde das Thier nach 15 Stunden getödtet. Der makroskopische Befund war wie oben; mikroskopisch fand ich die Lumina der Harnkanälchen vielfach erfüllt mit krümligen, hier und da mit

*) Man muss dabei an die Schilderungen des Frl. Schachowa denken. Untersuchung über Nieren. Dissertation, Bern 1876.

(Bismarckfärbung) gelbbraunen glänzend homogenen Massen. Letztere füllten bisweilen nur die Hälfte eines Harnkanälchens aus und lagen den betreffenden Epithelzellen innig an. Es machte den Eindruck als ob hier der Ursprung der Masse zu suchen wäre. Der homogene Innensaum der Epithelien war auch zu beobachten, aber seltener, die feineren oben mitgetheilten Structurverhältnisse fehlten gänzlich. Die Epithelschicht der tubuli contorti war meist sehr breit und wie zerfressen, da die Protoplasmamassen eine ganz ungleiche Färbung zeigten. Auch die Kerne waren verschieden gefärbt und verschieden gross; hier ein runder dunkelgefärbter Kern, dort ein kleiner blasser, eckiger Kern, an anderer Stelle nur der Schatten eines solchen, wieder an anderer Stelle gar keiner. Die übrigen Epithelien der Nieren waren, soweit ich zu erkennen vermochte ohne jede pathologische Veränderung, so namentlich die Epithelien des aufsteigenden Schleifentheils und der Schaltstücke.

III.

Einem kleinen Kaninchen waren 5 cgr neutralen chromsauren Ammoniaks in Lösung beigebracht worden, das Thier nach ca. 15 Stunden unter Krämpfen verendet. Der in der Blase befindliche Harn war stark eiweisshaltig, die Nieren von aussen ohne Sonderheit, zeigten aufgeschnitten einen grossen Blutreichthum des Marks. Unter dem Mikroskop liess sich alleinig eine Veränderung der tubuli contorti nachweisen, diesmal etwas anderer Natur. Der Epithelialbelag war hier nicht breit und wie angefressen, sondern schmal, wie geschrumpft, dabei wachsartig glänzend. Die Kerne waren zum Theil noch färbbar, an manchen Stellen aber überhaupt nicht sichtbar zu machen. Hyalin glänzende und granulirte Cylinder füllten vielfach die Lumina der Harnkanälchen aus, erstere namentlich die der Henle'schen Schleifen. Die Interstitien waren zuweilen von lymphoiden Elementen durchsetzt.

Solch verschiedene Bilder nach gleicher Zeit der Einwirkung des Giftes habe ich häufig beobachtet. Beurtheile ich das Nebeneinander der Bilder und die näheren Umstände der Versuche richtig, so hat in dem einen Falle eine schnellere

Intoxication stattgefunden, als in dem andern, vielleicht wegen der geringeren Widerstandsfähigkeit des Thieres. Die Folge war eine schnellere Abtödtung der Epithelien mit folgender Umwandlung in die beschriebene wachsglänzende, geschrumpfte Masse. Vielleicht gehen auch beide Zustände in einander über.

Wirkt überhaupt das Gift zu schnell ein, weil die Dosis zu stark, oder das Thier zu klein, so stirbt das Thier wie es scheint in Folge der Einwirkung auf die Centralorgane, ohne dass die Nieren die geringsten Veränderungen nachweisen liessen. Das haben mir Fälle bewiesen, wo die Thiere mehrfach 3—6 Stunden nach der Intoxication erlegen sind.

IV.

Ein mittelstarkes Kaninchen erhält eine halbe Pravaz'sche Spritze von einer 5 % Lösung neutralen chromsauren Kalis in die rechte Hinterpfote eingespritzt Bald nach der Injection verlor sich das vorher muntere Wesen des Thieres. Es kroch in die Ecke des Kastens und blieb unbeweglich sitzen; nur leckte es sich von Zeit zu Zeit lebhaft die Stichstelle, offenbar ein Zeichen des Schmerzes. Die Fresslust war herabgesetzt, das Thier griff wohl nach der gebotenen Nahrung, kaute aber langsam und träge. Mitunter wurde das Thier sehr unruhig und zeigte grosse Aengstlichkeit. Am zweiten Tage frass das Thier gar nicht und sass unbeweglich in der Ecke. Die Temparatur schwankte wie Tags zuvor zwischen 39,3 und 40,2 ° C. Der sparsame Urin des Thieres war schwach eiweisshaltig, von gelblicher Farbe und molkigem Niederschlag, sein specifisches Gewicht betrug 1,015. Mikroskopisch sah man eine grosse Menge amorpher Salze (Calciumphosphate und Calciumcarbonate), die sich auf Zusatz von Essigsäure unter Bildung von Gasbläschen (Kohlensäure) lösten. In dem nunmehr aufgehellten Gesichtsfelg schwammen vereinzelte, stark granulirte, walzenförmige Cylinderbildungen von gelblich braunem Farbenton. Ich habe diese Cylinderbildungen sehr häufig bei Kaninchen gefunden und scheinen sie mir mit den wirklichen Harncylindern nicht gemein zu haben. Man beobachtet meist kleine Stücke, deren grösste nie auch nur annähernd die Länge wirklicher Harncylinder erreichen. Die Körnung ist nicht durch

Fetttröpfchen bedingt, da sie auf Zusatz von Essigsäure und Salzsäure verschwinden. Es sind zweifellos Harnsalze, die wie auch das Sediment erweist, überreichlich ausgeschieden in den Harnkanälchen cylindrische Form angenommen haben, vielleicht auch durch eine Bindesubstanz locker aneinander gefügt sind. Ich bezeichne diese Formen als Salzcylinder. Sie sind wahrscheinlich ein Zeichen abnormer Nierenfunction, haben aber mit dem Eiweissgehalt des Harns und dessen Cylindern nichts gemein. Der Einwand, dass sich diese Salzcylinder nicht selten im Harn gesunder Kaninchen finden, ist für mich solange nicht stichhaltig bis der Nachweis geliefert, dass die Nieren solcher Thiere gesund sind. Albuminuerie*) ist bei Kaninchen eine durchaus nicht seltene Erscheinung und häufig habe ich die Beobachtung gemacht, dass vom Markte weg gekaufte Kaninchen ziemlich beträchtliche Mengen Albumins im Urine zeigten. Erst nach Tagen verlor sich dasselbe und wurden die Thiere für das Experiment brauchbar. Es kann das nicht Wunder nehmen, wenn man sieht wie rücksichtslos die Thiere von den Verkäufern behandelt werden und weiss wie schutzlos die Nieren der Kaninchen jedem Insulte ausgesetzt sind. Da sich das Thier am dritten Tage anscheinend wieder erholte, wieder zu fressen begann, sich wieder munter zeigte, der Eiweissgehalt auch fast verschwunden war aus dem Harn, so machte ich am vierten Tage eine neue Injection von gelöstem neutralen chromsauren Kali (0,1). Nach 10 Stunden war der Tod unter Krämpfen erfolgt. Die Section ergab die Injectionsstelle stark injicirt, ebenso die Leber und Därme, die mit einem dünnen Brei angefüllt waren, Magen und Milz normal, Nieren geschwellt, an der Oberfläche hier und da kleine Blutpunkte, Blase mässig gefüllt. Ihr Inhalt zeigte unter dem Mikroskop zahlreiche Epithelialcylinder, Nierenepithelien, rothe und weisse Blutkörperchen. Makroskopisch fiel an den Nieren die starke Blutfülle namentlich der Marksubstanz ins Auge. Die mikroskopische

*) Zum Nachweis des Albumins versetzte ich gleiche Quantitäten filtrirten Harns und einer concentrirten Glaubersalzlösung mit viel Essigsäure, und erwärmte die Flüssigkeit.

Untersuchnng an den frischen Präparaten liess oben erwähnte haemorrhagische Heerde erkennen; häufig waren die Kapseln mit Blut erfüllt, das sich in die Harnkanälchen hinunterzog. Die Epithelien erschienen trübe geschwellt und stellenweis von eigenthümlich wächsernem Glanz.

Besser liessen sich die Verhältnisse an angehärteten und gefärbten Schnitten beurtheilen. Die Marksubstanz hatte normale Epithelien mit guter Kernfärbung und normalen Interstitien, die Rindensubstanz bot dagegen einen eigenthümlichen pathologischen Befund. Abgesehen von Blutkörperchen in den Kapseln und Harnkanälchen fiel vor allem das Aussehen des Epithelialbelages der tubuli contorti und der Henle'schen Schleife in ihrem breiten Theile auf. Meist wachsgelben Glanzes liess er entweder nur blassgefärbte Kerne erkennen, oder es waren diese nur vereinzelt kenntlich oder fehlten gänzlich und das Epithel bildete auf dem Querschnitt einen glänzend homogenen oder matt körnigen Gürtel, dessen Lumen von einer fein granulirten Substanz ausgegossen war. Stellenweise war der Belag von der Wand abgehoben und buchtete sich ins Lumen vor, eine eigenthümliche Bretzelform auf dem Querschnitt bildend; wieder anderwärts war das Lumen vollgefüllt mit dem schneckenförmig zusammengeknäulten oder regellos wirren Wandbelage. Letzteres ist leicht verständlich, nehmen wir an, dass eine von aussen durch die membrana propria durchsickernde Flüssigkeit die ihres festen Zusammenhanges mit der Membrana propria beraubten, abgestorbenen Epithelien gegen das Lumen treibt und diese durch den von oben her wirkenden Secretionsdruck nach abwärts gepresst werden. Abgestorben müssen aber die Epithelien in vivo wohl gewesen sein, wenn anders die Veränderung ihrer Structur, ihrer chemischen und physikalischen Eigenschaften, ihrer Functionsthätigkeit, wie ich später darzuthun gedenke, schliesslich der aufgehobene Zusammenhang mit ihrer Basalmembran einen solchen Schluss gestatten. Auch in den tubulis rectis bemerkt man Cylinder, die zweifellos häufig ihren Ursprung in den nach abwärts getriebenen Epithelschollen haben, da man den Uebergang zwischen solch scholligen Massen und einer gleichmässig feinkörnigen Masse direct beobachten kann.

Die anderen Organe wurden in diesem Versuch nicht näher untersucht.

V.

Bei diesem Versuch erhielt ein kleines Kaninchen 0,06 gelösten neutralen chromsauren Kalis subcutan injicirt. Die Erscheinungen waren dieselben wie oben geschildert. Auch hier behielt die Temperatur die gleiche Höhe, wurde die Urinsecretion geringer und war schon tagsdarauf der Harn eiweisshaltig. Ausser den erwähnten Salzcylindern fand ich in ihm unter dem Mikroskop fein granulirte Cylinder mit verfetteten Epithelkernen; besonders auffallend waren sonderbare Formen von Blasenepithelien; grosse platte Zellen mit keulenförmigen Fortsätzen, ferner grosse rundliche Zellen mit grossen Kernen und molecularer Bewegung im Innern, stark gequollenen weissen Blutkörperchen am meisten ähnlich. Auch war die Zahl weisser Blutkörperchen sehr gross. Dieser Befund blieb derselbe am dritten und vierten Tage, an welchem ich das Thier tödtete.

Die Bauchdecken waren oedematös infiltrirt, im Abdomen fanden sich ca. 40 cm. einer farblosen schnell gerinnenden Flüssigkeit. Das Zwerchfell war etwas herabgedrängt, wie sich später ergab, durch eine gleiche Flüssigkeit im Pleuraraum. Die Leber war stark hyperaemisch, die Därme gefüllt mit breiiger Masse, die Mesenterialdrüsen oedematös angeschwellt, die Nieren vergrössert von mattem Glanze. Durchschnitten zeigte die Rinde eine blassgelbe, trübglänzende Färbung; die Grenz- und Markschicht waren blutüberfüllt.

Mikroskopisch konnte man wiederum die bereits bekannte croupöse Epithelentartung der Rindenschicht constatiren. Die Harnkanälchen waren fast sämmtlich verstopft, die sie ausfüllenden Massen aber verschieden. Entweder hatte der croupös entartete Epithelbelag im Innern eine fein granulirte Masse, von der er sich nur durch eine andere Lichtbrechung unterschied, falls nicht noch vereinzelte Kerne darin zu sehen waren oder die croupösen Fetzen füllten wirr zusammengefaltet das Lumen aus — oder das Harnkanälchen entbehrte jedes — auch der Trümmer des Epithelbelags und war mit einer gleichmässig granulirten Masse ausgegossen. Im Gegensatz zu dem vorigen

Versuch haben die croupösen Fetzen ein mehr körniges Gefüge und sind die Lücken zwischen ihnen von einer gleichartigen körnigen Masse ausgefüllt. Uebrigens zeigt nur die Rinde solche zusammengeknäulte Membranen, weiter abwärts sind sie augenscheinlich zusammengepresst und haben in fibrinöse Cylinder umgewandelt, ihre ursprüngliche Form verloren. Eingebettet in diese Masse findet man kleine solide dunkel gefärbte Kerne; wohl eingewanderte oder fortgerissene Kerne. Ausser diesen Füllselmassen beobachtete ich auch eine einfach homogene und glänzend homogene Substanz. Wo ich sie antraf waren die Epithelien, wenn auch plattgedrückt, meist erhalten. Besonders häufig fand ich sie in den Henle'schen Schleifen und grösseren Ausführungsgängen, wo sie kleiner als deren Lumen dieses oft nur zur Hälfte füllten und dadurch ihre engere Bildungsstätte verriethen. Vielfach waren auch die Harnkanälchen mit rothen Blutkörperchen erfüllt, die hier in erhaltener Form regelmässig nebeneinander gelagert waren, dort durch den von oben wirkenden Absonderungsdruck platt gedrückt erschienen. Zumeist waren sie blass und ausgelaugt, seltener von gelblichem Farbenton. Entsprechend dem makroskopischen Bild war fast ausschliesslich die Grenzschicht und Marksubstanz dergestalt mit Blutkörperchen durchtränkt. Sie treten vereinzelt in der granulirten Masse der Rinde auf um weiter abwärts statt dieser die Harnkanälchen vollzustopfen. Bald erstrecken sie sich bis in die Papille, bald verschwinden sie in einer hellglänzenden, dunkelkörnigen Masse; wenn die Beobachtung nicht trügt ein Umwandlungsproduct aus ihnen. Ihr seltenes Vorkommen in der Rinde, deren Kanälchen, wie wir sehen, durch Cylinderbildungen fast völlig verstopft waren, lassen ihre Abkunft aus den Malpighi'schen Kapseln kaum glaublich erscheinen. Die Lagerung der Blutkörperchen, die normale Form der Harnkanälchen, das Fehlen von Blutheerden im Gewebe machen es höchst wahrscheinlich, dass die Blutkörperchen per diapedesin in die Harnkanälchen gelangt sind.

Die Gefässknäuel sind scheinbar intact, doch findet man in den Kapselräumen mitunter kleine Mengen körniger Substanz, auch sah ich die Endothelien derselben gequollen mit unregelmässigen Contouren ins Lumen hineinragend. Das von der

Kapsel abgehende Halsstück sah ich ungeschädigt, soweit man aus der normalen Färbung der Epithelien und deren Strukturverhältnissen einen Schluss ziehen darf. Erst eine kleine Strecke von der Kapsel entfernt beginnt die Zerstörung des Epithels. Ob das Verhalten immer das gleiche ist, dafür kann ich nicht bürgen.

Die grösseren Ausführungsgänge der Niere bieten ebenfalls Veränderungen dar. Ihr Zusammenhang mit der Membrana propria ist stellenweise gelockert und man findet zwischen ihr und den ins Lumen vorgedrängten Epithelien die bekannte granulirte Masse. Hier stammt dieselbe offenbar aus den umspinnenden Lymphräumen und ist durch die Membrana propria passirt, deren Epithelien einen festeren Zusammenhang untereinander als mit der Membrana propria darnach verrathen.

Von den verschiedenen Füllungsmassen geben Längs- und Querschnitte, durch den oberen Theil des Markes ein gutes Uebersichtsbild. Sie zeigen nebeneinanderliegende Kanälchen vollgepfropft bald mit Blutkörperchen, bald mit einer blassen homogenen auch gelblich homogenen Masse, bald mit einer einfach körnigen oder glänzend körnigen Substanz.

An dem Querschnitt eines grösseren Ausführungsganges kann man schliesslich mehrere solcher Massen zusammen beobachten. So sah ich z. B. dem plattgedrückten, mit wohlgefärbten Kernen versehenen Epithelkranz eng anliegend einen schmalen, glänzenden, fein granulirten Gürtel, der die Querschnitte zweier schmaler blasser homogener Cylinder, eingebettet in eine glänzend homogene Masse einschloss.

Erwähnen will ich noch, dass auch die Lumina kleiner Arterien bisweilen mit körnigen Massen erfüllt waren. (Thrombenbildung?)

Die an frischen Schnitten constatirte Verfettung vieler Nierenepithelien liess mich auch andere Organe darauf hin untersuchen. Zunächst die Leber. Die Leberzellen waren sehr reich mit Fetttröpfchen durchsetzt, doch da die Verfettung der Leberzellen eine ab und zu vorkommende Erscheinung bei Kaninchen ist, so mochte ich dieselbe zunächst nicht als Folge der Intoxication auffassen. Weitere Untersuchungen ergaben mir aber später die Constanz einer viel reichlicheren Fettablagerung

in den Leberzellen als gewöhnlich, falls die Thiere unter dem Einfluss der Intoxication längere Zeit lebten. Immer wie auch in diesem Falle ergab sich dann eine Verfettung (parenchymatöse) der Herzmuskulatur, der Muskulatur des Zwerchfelles und des Nackens. Die Muskulatur der Extremitäten war davon frei. Darnach scheinen die Chrompräparate in ihrer Wirkung ähnlich dem Phosphor und Antimon.

VI.

Das mittelgrosse Versuchsthier erhält vermittelst Pravaz'scher Spritze einen Gramm 5 % neutralen chromsauren Ammoniaks in den rechten Oberschenkel injicirt. Bis zum nächsten Tage war die Harnabsonderung minimal. Die geringen Harnmengen des zweiten Tages (50 ccm.) ergaben reichlich Albumin, hyaline und granulirte Cylinder, vereinzelte Schollen-Cylinder, weisse stark gequollene Blutkörperchen, Epithelien und viel harnsaure Salze. Am dritten Tage wurde die Harnabsonderung noch geringer (30 ccm.) und versiegte gänzlich durch weitere 36 Stunden. Erst am fünften Tage fand sie sich wieder ein. Der mikroskopische Befund war wie oben, das specifische Gewicht des Harns 1,014. In der Nacht zum sechsten Tage starb das Thier. Es wurde Morgens kauernd mit zur Seite gelegtem Kopfe im Kasten vorgefunden.

Die Section ergab im Abdomen eine geringe Menge heller Flüssigkeit, die bald fädig gerann; die Därme leer, von Gas mässig aufgetrieben, der Magen gefüllt, die Leber blass, die Milz von normaler Farbe und Grösse, die Blase mit wenigen Tropfen Inhalt, die Nieren vergrössert und blass, ihre Kapseln leicht abzuziehen, auf der Oberfläche punktförmige Blutungen, die Schnittfläche gelblich grau und glasig bis auf die blutgefüllte Grenzschicht und Marksubstanz. Auch die Brusthöhle enthält Flüssigkeit aber in geringerer Menge. Die Lungen sind ödematös, stellenweis hämorrhaegisch infiltrirt und haben einige harte, weissgraue wie verkalkte Stellen. Das Herz ist blassgelb, anscheinend stark verfettet. Die mikroskopische Untersuchung erweist die Richtigkeit der Annahme. Nicht nur die Herzmuskulatur ist in all ihren Abschnitten stark fettig degenerirt, sondern wie schon angezogen auch die Muskeln des Zwerch-

fells und die Nackenmuskulatur. Letztere am geringsten. Ebenso konnte man eine starke Verfettung der Leberzellen constatiren, der Nierenepithelien und Endothelien des Peritonaeums.

Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab die bereits beschriebenen specifischen Veränderungen, doch auch mancherlei Neues.

Auch hier zeigt die Rindensubstanz schwere Destruction und die Harnkanälchen sind erfüllt mit den verschiedenartigen Cylinderbildungen, — die Blutcylinder sind selten — aber die Zerstörung ist nicht so ausgedehnt, das Gewebe liegt nicht so hoffnungslos darnieder, erdrückt von den überall hin ergossenen cylindrischen Massen. Die Markstrahlen mit vielen aufsteigenden Schleifentheilen sind anscheinend intakt, mit gefärbten Kernen und gut differenzirten Epithelien. Was besonders den Bildern mehr Leben giebt, sind in den Füllseln befindliche Kerne oder Zellen und die Epithelkerne selbst. Diese sind auffallend gross, meist bläschenförmig und länglich oval; zwischen ihnen sieht man andere Kerne von vielgestaltigster Form die Epitheldecke durchsetzen. Letztere ist zuweilen von der Wand abgehoben, dazwischen eine fein granulirte Masse. Unter den Schollentrümmern sieht man länglich runde Formenelemente von gleichmässig feinkörniger Structur. Ob sie von ihnen stammen oder gequollene lymphoide Elemente oder Epithelien sind, vermag ich nicht zu entscheiden. Jedenfalls traf ich diese selben Formen häufig im Harn der vergifteten Kaninchen an.

Die Gefässknäuel zeigen zwischen ihren Schlingen zahlreiche, weisse Blutkörperchen, stellenweis so zahlreich, dass die Knäuel davon wie übergossen erscheinen. Auch die Interstitien sind reichlich mit Zellen erfüllt. Man sieht langgestreckte, blasse auch verzogene grosse Kerne, die hier und da in Theilung begriffen zu sein scheinen. Aehnliche Formenelemente drängen sich verzerrt durch die Wand der Harnkanälchen, ganz nach der Weise der Cohnheim'schen Auswanderungsbilder. In der Nähe der Gefässe liegen Gruppen kleiner rundlicher Zellen, weisse Blutkörperchen, denen wir in den Harnkanälchen zwischen den Epithelien und in den cylindrischen Massen wieder begegnen, deutlich erkennbar durch ihre rundliche Gestalt, den

homogenen Kern und dessen in der Bismarckbraun-Färbung eigenthümlichem röthlich-braunen Farbenton. Absonderung hatte stattgefunden, doch konnte der Harn gar nicht oder nur mit Mühe abfliessen wegen Verstopfung der unteren Harnwege. Das erkennt man an den stark erweiterten Harnkanälchen, deren Epithelialbelag, wo er noch vorhanden ist, stark abgeplattet ist Auch ist das Gefüge der ausfüllenden Massen scheinbar kein so festes; häufig erblickt man darin Lücken, welche vielleicht die Wege andeuten, die sich das Harnwasser durch sie gebahnt hat Das bei weitem interessanteste in diesen Präparaten waren aber für mich Schläuche, vollgepfropft mit mässig grossen, etwas länglichen auch eckigen Kernen, die so dicht bei einander lagen, dass man ihren Zellenleib nicht zu erkennen vermochte und die den Färbstoff intensiv aufnahmen. Verfolgte man solche Kanälchen, die sich vorzugsweise in der Grenzschicht aber auch direkt unter der Rindenoberfläche antreffen liessen, weiter, so konnte man die Diskontinuität dieser Gebilde wahrnehmen. Sie endigten schräg oder kolbig zugestutzt in den cylindrischen Massen, tauchten auch nach kurzer Unterbrechung von Neuem auf. Bei genauer Durchmusterung von Längsschnitten konnte man ihren Entwickelungsgang vollständig verfolgen. Es fanden sich Stellen, wo der einen Seite der Harnkanälchen auf kurze Strecken hin, ein ganz niedriges, plattgedrücktes Epithel, der anderen Seite ein bucklig ins Lumen ragender Haufen vielgestalteter bald länglich runder bald verzogener Kerne aufsass; zwischen ihnen sah man röthlich-braun gefärbte kleine Kerne; ober- und unterhalb körnige und hyaline Massen, weiterhin häufig ähnliche Bilder. Wo sich die betreffenden Vorgänge abspielen, lässt sich schwer sagen, der Lagerung nach dürfte der Ort in den Henle'schen Schleifen und den Schaltstücken zu suchen sein.'

Dieser überraschende Nierenbefund rief in mir die Vermuthung wach, dass die Nieren möglicherweise den erlittenen Schaden zu repariren im Stände wären, also Regenerationsvorgänge der Epithelien bei nicht zu intensiver Intoxication Platz griffen. In dieser Vermuthung wurde ich bestärkt durch einen pathologisch absolut negativen Nierenbefund bei einem

Kaninchen, das zehn Tage früher noch die ausgesprochendsten Intoxicationserscheinungen seitens der Niere dargeboten hatte. Da nun auch der Umblick in die menschliche Pathologie mich belehrte, dass solche Ausheilungen bekannt sind, so bei der Scharlach- und Cholera-Nephritis, so versuchte ich es den vermutheten Regenerationsvorgängen der Nierenepithelien nachzuspüren. Die Versuchsanordnung blieb dazu dieselbe, nur benutzte ich grössere Thiere und liess sie länger leben. Um sicher zu sein, dass die betreffende Nierenaffection in der That erfolgt sei, beschloss ich mehrere Tage nach vorgenommener Intoxication, eine Niere zu exstirpiren und die Veränderungen derselben mikroskopisch zu prüfen. So glaubte ich Irrthümer am besten vermeiden zu können.

VII.

Einem starken Kaninchen injicirte ich subcutan 0,04 neutralen chromsauren Kalis in 5 % Lösung. Den nächsten Tag war die Harnmenge merkwürdiger Weise stark vermehrt (300 bcm.), ihr spez. Gewicht 1,013. Spuren von Eiweiss und Salzcylinder waren darin zu finden. Schon die folgenden Tage fehlte das Eiweiss. Am fünften Tage machte ich die Exstirpation der linken Niere vom Rücken aus unter Chloroformnarkose. Der Schnitt wurde in der bekannten Weise seitlich der Wirbelsäule von der letzten falschen Rippe 5 cm. nach abwärts geführt, entsprechend dem äusseren Rande des m. sacrolumbalis. Nach Durchtrennung der Fascie drang ich mit dem Messerstiel neben dem Muskel in die Tiefe zum Hilus vor und drängte mir die durch die Bauchdecken palpirte Niere von unten her in die Wunde und hervor. Die Unterbindung der Gefässe und des Ureters geschah in zwei Zeiten; ihr folgte die Muskel- und Hautnaht — jede gesondert — und die Verklebung der Naht mit einem von mir zubereiteten Carbol-Collodium. Die ganze Operation wurde unter antiseptischen Cautelen vorgenommen und nicht ohne Carbolspray.

Die Urinmenge der folgenden Tage war bedeutend geringer, Albumin fehlte. Am achten Tage tödtete ich das Thier, welches sich sehr schnell von der Operation erholt hatte und schon am zweiten Tage, wenn auch wenig, Nahrung wieder zu sich nahm.

Die Section ergab nichts Abnormes im Abdomen bis auf ausgedehnte Verklebungen der Operationsstelle mit der Umgebung, verkäste Mesenterialdrüsen und einem abgesackten Abscess von der Grösse der exstirpirten Niere an deren Stelle. Auch die Lungen zeigen käsige Heerden. Die mikroskopische Untersuchung beider Nieren ergab leider nicht das gewünschte Resultat, was sich nach dem geringen Auftreten von Eiweiss im Harn eigentlich erwarten liess. Die Epithelien der ersten Nieren zeigten trübe Schwellung und Verfettung, waren nach dem Lumen häufig wie ausgenagt, (Verfettung) die Kerne stellenweis schwächer gefärbt. Es fehlen sonach alle spezifischen Veränderungen. Die zweite Niere war völlig normal.

VIII.

In dem folgenden Versuche exstirpirte ich die linke Niere vier Tage nach einer subcutanen Einspritzung von 0,03 gelösten neutralen chromsauren Kalis. Albumin war reichlich vorhanden. Das Thier überstand die Operation gut und wurde nach drei Tagen getödtet. Ich beschränke mich auf die Mittheilung der die Nieren betreffenden Thatsachen.

Die erste Niere zeigte die bekannten Veränderungen mässigen Grades. Die Epithelien der tubuli contorti sind zum Theil cronpös entartet, doch fehlen die erwähnten Schneckenformen. Granulirte Massen füllen das Lumen aus oder die gequollenen kernlosen Epithelien, deren Individualität hier gewahrt ist. Sie sind durchsetzt von eingewanderten, weissen Blutkörperchen, die manchmal zu grossen rundlichen granulirten Formenelementen aufgequollen sind. Auch hyaline Cylinder fand ich, doch nur in der Henle'schen Schleife und den grösseren Ausführungswegen. Die Epithelkerne der anderen Nierenabschnitte sind auffallend gross, in die Zellmassen sind häufig Fettkörnchen eingelagert.

Der mikroskopische Befund der zweiten Niere war kein wesentlich anderer. Nur fanden sich zahlreichere Ansammlungen weisser Blutkörperchen in den Interstitien, besonders in der Nähe der **arteriellen** Gefässe. Nach meinen Beobachtungen

scheint die Lage derselben eine constante zu sein und zwar in dem Theilungswinkel der Gefässästchen.

IX.

Mehr Aufklärung für die Regenerationsfrage versprachen die Präparate von einem Kaninchen, dem ich drei Tage nach einer subcutanen Injection der üblichen Menge neutralen chromsauren Kalis die linke Niere exstirpirt hatte, um es nach weiteren vier Tagen zu tödten. Bewies mir die erste Niere nur die spezifische Nierenaffection, so fand ich in der zweiten die gesuchten Veränderungen. In den Markstrahlen hinauf bis an die Nierenoberfläche heran sehen wir Harnschläuche voll von regellos angeordneten Zellen, von denen man kaum mehr wie die Kerne wahrzunehmen im Stande ist. Diese sind von wechselnder Grösse und Form, meist scharf contourirt und mit mehreren Kernkörperchen versehen; oftmals sind sie mit körnigen Zerfallsprodukten überladen, wodurch die Klarheit des Bildes ausserordentlich einbüsst oder bieten das Bild von Theilungsvorgängen. Welchen Abschnitten der Harnkanälchen diese Schläuche angehören, vermochte ich so wenig wie oben zu entscheiden. Auch hier konnte ich die Diskontinuität dieser — Regenerationschläuche, die übrigens von ungleicher Breite sind, nachweisen. Streckenlang konnte man sie verfolgen, dann verloren sie sich in körnige Massen, in welche auch wohl helle Kerne eingelagert waren; oder ich sah nur eine Andeutung jener Zellenbänder, kurze klumpige Zelleninseln in der granulirten Masse — wie schon bemerkt, die wahrscheinliche Ursprungsstätte jener Regenerationsbildungen, deren Ausgang danach Reste intakt gebliebener Epithelien zu bilden scheinen. Denn, dass beschriebene Veränderungen der Ausdruck einer progressiven nicht regressiven Metamorphose sind, lässt sich wohl nicht von der Hand weisen und drängt sich unwiderruflich bei der Betrachtung der mikroskopischen Präparate auf. Von diesen Zellbändern bis zu den normalen, funktionsfähigen Epithelzellen ist noch ein weiter Schritt, den zu beobachten mir nicht gelungen ist, wenn nicht folgende Schilderung damit in Verbindung gebracht werden kann.

Sie rührt her von einem Nierenpräparat, über welches nähere Daten zu geben ich ausser Stande bin.

In die Augen fallen an ihm zunächst enorm grosse Kapseln, so stark gefüllt mit kleinen röthlich glänzenden Kernen, dass man von den Capillarschlingen nichts wahrnehmen kann. Die Kapseln sind so gross, dass sie oft das Gesichtsfeld völlig einnehmen (bei Hartnacks System 8, Ocular 3). Eine schollige Destruction der Epithelien der tubuli contorti ist nicht zu bemerken, nur sind dieselben stark gequollen und fehlt eine scharfe Begrenzung nach dem Lumen Die Kanälchen sind sehr stark ausgedehnt, die protoplasmatische Masse des Epithelbelags ist differenzirt in 5—6 pyramidenartige plumpe durch Einbuchtungen von einander getrennte Klümpchen, die nicht selten statt eines Kernes eine Anhäufung von 4—20 scharf contourirter rundlicher Kerne mit mehreren Kernkörperchen enthalten. Diese Kerne liegen nun bald zusammengeballt wie ein Kugelhaufen, bald erscheinen sie in Längsreihen nach der Mitte gelagert, bald ordnen sie sich längs der Membrana propria nebeneinander. Von den in dem Querschnitt eines Lumens befindlichen Epithelklümpchen enthält häufig nur eines die Masse von Kernen, während die anderen zwei bis drei oder gar nur einen führen. Trotz eifrigen Suchens gelang es mir nicht in Theilung begriffene Zellen zu beobachten, wie wohl häufig einzelne sehr grosse Kerne in die Augen fielen, auch erschienen die Kerne meist von gleich runder Gestalt und Grösse, ob deren zwei oder fünfzehn zusammenlagen. So wahrscheinlich mir aus den Bildern des vorigen Präparates die Abkunft der Regenerationsschläuche aus Resten intakt gebliebener Epithelien wurde, so schwer wurde es mir hier für das Zustandekommen dieser Kernanhäufungen nicht die Einwanderung lymphoider Elemente verantwortlich zu machen. Uebrigens enthalte ich mich jeder bestimmten Meinungsabgabe und möchte nur zur Nachuntersuchung dieser gewiss interessanten aber höchst schwierig zu beantwortenden Frage anregen, da eine noch so häufige Beobachtung des Nebeneinander keinen sichern Einblick in das Nacheinander gewährt und die subjective Auffassung des Gesehenen einen zu grossen Spielraum hat. Fraglich ist vielleicht noch, ob geschilderte Erscheinungen nicht der Ausdruck

eines eigenartigen anderen pathologischen Processes ist. Dafür würde sprechen eine fast nie von mir beobachtete starke Zell- und Kernvermehrung der grossen Abführungswege. Letztere ist so stark wie bei der Wucherung von Gallencapillaren. Ich habe seit jener Zeit viele Kaninchen in den verschiedensten Zeiten nach der Intoxication untersucht, habe aber solche Bilder nie wiedergefunden. Durch mündliche Mittheilung von Prof. Dr. *Weigert* weiss ich übrigens, dass derselbe auch bei pathologischen Verhältnissen der menschlichen Niere solche den Riesenzellen gleichende Kernbilder gesehen hat.

Erst nachdem ich diese Beobachtungen gemacht hatte, kam mir die schöne Arbeit *Litten's* über den haemorrhagischen Infarkt in die Hände, in welcher sich einige kurze Notizen über die Regeneration von Nierenepithelien bei der ischämischen Nekrose finden. *Litten* sieht zwischen den verkalkten Abschnitten wohlerhaltene Harnkanälchen mit einzelnen intakten Epithelien, die grosse runde scharf contourirte Zellen mit deutlich bläschenförmigem Kerne zeigen. Die Zellen sind zuweilen an einer Stelle in einen kleinen Stiel ausgezogen (keulen- oder birnförmig). Neben diesen findet man ziemlich regelmässig gespaltene Rosetten, deren einzelne Abschnürungen zu Zacken ausgezogen sind, Gebilde wie sie sich in ähnlicher Weise als Regeneration in todten Muskelfasern finden und die man als Kernknospen bezeichnen kann. *Litten,* der wie scheint diesen Formen häufig begegnet ist, führt leider nicht an, wie lange Zeit nach dem Experiment er diese Formen und ob auch nach Chromation beobachtet hat. Nach solcher habe ich Bilder, wie sie *Litten* schildert, nicht gesehen.

Noch eine Mittheilung möge sich hieran anschliessen. Trifft der Reiz der Chromation wiederholt die Gewebe der Niere, ohne zum Tode zu führen, so treten die Erscheinungen einer verbreiteten interstitiellen Wucherung mit Verbreiterung der Interstitien auf. Die Kapseln sah ich nie dabei betheiligt, doch war die Zeit vielleicht hierzu zu kurz. In dem einen Falle hatte ich einem mittelstarken Kaninchen durch mehrere Monate, allerdings unregelmässig in Kaffee und Milch, die das Thier sehr gern aufleckte, neutrales chromsaures Kali hineingethan. Dabei sah ich, dass das Thier mehrere Gramm der

5 % Lösung ohne Schaden vertrug; kaum dass Eiweiss in Spuren im Urin zu finden war; häufig dagegen viel Fett. Nach circa drei Monaten tödtete ich das Thier, nachdem ich ihm vier Tage zuvor einen Gramm der 5 % Lösung neutralen chromsauren Kalis an zwei Stellen subcutan injectirt hatte.

Der Befund an den Nieren war hier merkwürdig gering und erklärt sich wohl nur aus der schwächeren Einwirkung des per os einverleibten Chromsalzes. Die Destruction der Rinde war wie immer in bekannter Weise erfolgt, ebenso die verschiedenen Füllungsmassen der Kanälchen zu schauen. Dagegen sah man in manchen Harnkanälchen eigenthümlich lichtbrechende Körper liegen, glänzende, unbestimmt krystallinische Gebilde, die aus dem Lumen förmlich vorquollen und namentlich in der Rinde auf längere Strecken in den Kanälchen auftraten. Der mikrochemischen Untersuchung gegenüber entpuppten sie sich als Kalksalze, da sie auf Zusatz von Salzsäure sofort verschwanden. Die interstitiellen Veränderungen waren nur gering; die Interstitien nur stellenweise verbreitert, die Kapselwand von normaler Dicke; doch gab es Heerde mit solcher Anhäufung von Zellen und Kernen in dem Gewebe, dass trotz möglichster Feinheit des Schnittes die Erkennung der Struktur unmöglich war.

Die specifische Veränderung der Nierenepithelien nach Einverleibung toxisch wirkender Dosen von Chromsalzen verdient wohl einige Aufmerksamkeit von pathologisch-anatomischer Seite. Das Verständniss für die dabei sich abspielenden Vorgänge wurde mir erst durch Herrn Prof. *Dr. Weigert* eröffnet, der in ihnen eine willkommene Stütze für seine theoretischen Auseinandersetzungen über die croupösen Processe fand. Nach ihm stehen wir einer exquisit croupösen Affection der Nieren gegenüber, die an den Nieren bislang noch nicht bekannt war und sein Paradigma in dem künstlich erzeugten Croup der Trachea findet. Die Einwirkung der toxischen Stoffe hat eine tiefgreifende Ernährungsstörung bestimmter Epithelien zur Folge (homogener Innensaum, Schwellung, Trübung, allmälicher Kernschwund), welche einer eigenthümlichen Art des Zellentodes, der

von *Cohnheim* benannten Coagulationsnekrose verfallen. Die im lebenden, saftdurchströmten Gewebe abgestorbenen Epithelien werden von lymphatischer Flüssigkeit durchspült und durch diese in kernlose, geronnenem Fibrin ähnliche Massen umgewandelt. Der albuminhaltigen Lymphe wird ihre gerinnungsfähige Eigenschaft nicht mehr durch sie geraubt und die in sie hinein gelangten weissen Blutkörperchen geben absterbend ihr Fibrinferment frei, wonach die Gerinnung erfolgt (Cylinderbildung). Aehnliche Bilder wurden in den Nieren schon früher bei den Infarkten gesehen, ohne die richtige Deutung zu erfahren. Wie *Litten* zeigte, kommen hier die von den verstopften Arterien sonst versorgten Gewebstheile durch die vielen kleinen collateralen Capillarbahnen doch wieder mit circulirender Gewebsflüssigkeit in Berührung, welche sie durchspülend ihre Kerne auflöst und sie in eine fibröse Masse verwandelt. Verhindert man das durch die dauernde Unterbindung einer Nierenarterie und deren collateralen Aeste, so bleiben die abgestorbenen Theile kernhaltig wie immer und gehen keine weiteren Veränderungen ein. Gewiss eine schöne Stütze für die Richtigkeit der von *Weigert* vertretenen Anschauung, welcher den experimentellen Beweis dafür schon in anderer Weise erbracht. Bekanntlich legte *Weigert* in Alkohol getauchte Trachealstückchen von Kaninchen in die Bauchhöhle eines Thieres und fand nach 3—4 Tagen, die Epithelzellen kernlos geworden, besonders wo die Epithelien auseinander gedrängt der eindringenden lymphatischen Flüssigkeit den Weg nicht sperrten.

An der Cornea sah *Senftleben* an der Grenze von durch Chlorzink verätzten Stellen ähnliche Veränderungen der ertödteten Zellen zu klumpigen kernlosen Gebilden. Da die träge Saftströmung nicht weiter reichte, erklärt sich die Umwandlung nur dieser Grenzzone in diese eigenartigen Bilder.

An den Muskeln zeigte uns *Heidelberg* experimentell dasselbe Verhalten. Er tödtete die Muskelfasern durch Unterbrechung der Blutzufuhr und hob diese wieder auf. Die nunmehr erfolgende Durchströmung der Muskelschläuche mit lymphatischer Flüssigkeit löste auch hier einen grossen Theil ihrer Kerne,

Ebenso lehrte *Weigert* das Zustandekommen des bekannten Netzwerkes der Pocke in ähnlicher Weise. Die untersten Schichten des Rete Malpighi sterben durch das Pockengift ab und da sie an der Oberfläche einer Bindegewebsmembran liegen, aus welcher eine entzündliche Lymphe in reichstem Maasse hervorströmt, so werden sie zu jenen kernlosen, geronnenem Fibrin ähnlichen Massen umgewandelt. Indem sich diese Veränderungen in die mittleren Schichten des Rete ausbreitet, entsteht das bekannte Netzwerk der Pocke. — Die Diphtheritis der Schleimhäute und Wunden sprechen für die gleichen Vorgänge. Auch hier sind die Zellen der Gewebe durch das specifische Gift ertödtet und von einer lymphatischen Flüssigkeit durchspült in eine kernlose, geronnenem Fibrin ähnliche, derbe Masse verwandelt.

Weigert sieht in diesen Vorgängen etwas der Fibringerinnung Verwandtes, worauf er durch die Thatsache kommt, dass im weissen Thrombus die Kerne der farblosen Blutkörperchen ebenfalls verschwinden.

Um auf die Vorgänge in unseren Nieren zurückzukommen, ist der überaus langsame Verlauf dieser Zellmetamorphose bemerkenswerth, die erst nach längerer Durchtränkung der Zellen zu erfolgen scheint; vielleicht erst unter Zuhülfenahme eingewanderter weisser Blutkörperchen oder der absterbenden Zellkerne selbst. Doch gleichviel in welcher Weise — der Epithelialbelag wird in eine wachsglänzende, fibrinöse Masse von festem Gefüge verwandelt. Diese wachsglänzende Masse scheint dann mehr feinkörnig und damit dicker zu werden; von der Wand abgedrängt, wirr durch einander geworfen wird sie nach abwärts getrieben und zwischen sie ergiesst sich eine gleich feinkörnige Masse, die nachweisbar von den Kapseln und der Membrana propria herkommt. Wahrscheinlich sind diese geronnenen fibrösen Massen, welche auch an frischen Präparaten gefunden werden, ein Werk der farblosen Blutkörperchen. In die fibrinogenhaltige Lymphflüssigkeit, die durch Kapsel und Membrana propria in die Harnkanälchen gedrungen, hinein gelangt, lösen diese sich auf und leiten durch Abgabe ihres Fermentes die Gerinnung ein. Weiter nach abwärts in den mit Epithelien noch ausgekleideten Harnkanälchen ist begreiflicher

Weise die fibrinogene Flüssigkeit spärlicher und hier nehmen die lymphoiden Elemente umgekehrt die fibrinogene Flüssigkeit in sich auf; die Gerinnung erfolgt unter Auflösung des Kernes in ihrem Zellleibe. So entstehen dann jene grossen, tinktionsunfähigen körnigen Klümpchen, die wir so häufig in den Harnkanälchen und im Harne fanden.

Von Wichtigkeit ist diese Nierenaffection für die Frage nach der Herkunft der Harncylinder. Wenn auch zunächst nur für diese specielle Nierenerkrankung massgebend und direct nicht anwendbar auf die menschliche Nierenpathologie scheinen die dabei sich vorfindenden Verhältnisse doch einiges Licht über diese Frage zu verbreiten.

Wir fanden, wie erinnerlich sein wird, eine ganze Reihe verschiedener cylindrischer Gebilde im Harn und in den Nieren. Zunächst die Salzcylinder. Es sind Bildungen, wie sie im menschlichen Harn sich nicht finden, bei Kaninchen anscheinend die ersten Anzeichen von Ernährungsstörungen. Ausser ihnen sehen wir, übergehen wir die leicht verständlichen Schollencylinder, mehr oder weniger fein granulirte Cylinder von matter oder stark glänzender Beschaffenheit, wachsglänzend hyaline (gelatinöse) und granulirte Cylinder, einfach hyaline Cylinder, Blutcylinder und combinirte Cylinder, Mischformen aus den angegebenen Bildungen.

Die matten granulirten Cylinder sind nach meiner Ansicht Umwandlungsproducte der abgetödteten Epithelzellen mit mehr oder weniger von den Kapseln oder den umspinnenden Lymphräumen gelieferten geronnenen Fibrinmassen. Den Uebergang der croupösen Derivate in diese cylindrischen Massen habe ich zu öfterem wahrnehmen können, ebenso wie den behaupteten Eintritt fibrinöser Massen in die Harnkanälchen. Die croupösen Massen allein für die Bildung der granulirten Cylinder heranzuziehen, scheint schon deshalb gewagt, sieht man, wie lange diese Bildungen (noch am 7. Tage) in der Rinde liegen bleiben, trotz reichlicher Ausscheidung granulirter Cylinder. *) Ich kann aus letzterem und obigen besseren Gründen der Ansicht *Voorhoeves* nicht beipflichten, der diese Cylinderbildungen

*) Virchow: Archiv für Pathologie und Physiologie. Bd 80.

allein für die Detritusmassen der abgestorbenen Epithelien erklärt. Auch halte ich weiter einen wenn auch nicht principiellen Unterschied zwischen diesen und den stark lichtbrechenden grobkörnigen Cylindern aufrecht, deren Entstehung aus Blutkörperchen — farblosen oder entfärbten — ich beobachtet zu haben glaube. Wie mehrfach erwähnt, sieht man hier und da Schatten von Blutkörperchen in den stark lichtbrechenden, grobkörnigen Cylindern auftauchen und nicht selten oberhalb solcher zahlreiche Mengen davon. Aehnliche Bilder sieht man bei der weissen Thrombusbildung. Auch findet man häufig die gleichen Massen zwischen den Kanälchen der Grenzschicht und Rinde. Ihre dort stellenweis bedeutende Ausbreitung ist meist parallel der Nierenoberfläche. Gewebszertrümmerung ist nicht wahrzunehmen, auch sind keine Farbstoffpigmente daselbst abgelagert. Die weissen Blutkörperchen kommen zahlreich in die Harnkanälchen, nicht nur durch die Membrana propria eingewandert, sondern auch durch die Kapseln, deren Gefässschlingen immer mit vielen Wanderzellen durchsetzt sind. — Vielleicht sind es auch entfärbte rothe Blutkörperchen, obwohl ich Anstand nehme, diese an der Bildung dieser Cylinder für betheiligt zu halten, gelang es mir ja, wie ich glaube, ihren Antheil an der Bildung der wachsglänzenden homogenen Cylinder nachzuweisen. Nach meiner früheren Schilderung sieht man nämlich Harnkanälchen vollgefüllt mit abgeplatteten gelblichen Blutkörperchen, die bogenförmig parallel geschichtet sind. Die zierlichen Linien der Schichtung fehlen streckenweise und weiterhin nimmt man einen wachsglänzend gelben Cylinder wahr, dessen häufige Zerklüftung im Sinne der erwähnten Schichtung seinen Ursprung verräth. — Dass diese Cylinder körnige Einlagerungen bekommen können, ist verständlich. — Es erübrigten noch die glänzend homogenen und einfach homogenen Cylinder einer Besprechung, die ich vorzugsweise in den Henle'schen Schleifen, den Schaltstücken und grossen Ausführungsgängen der Niere beobachtet habe. Ihr Auftreten in dem schmalen Theil der Henle'schen Schleife erlaubt bei den verstopften tubulis contortis wohl nur zweierlei Annahmen. Entweder entstammen sie aus den fibrinösen Massen der tubuli contorti oder aus dem Epithelbelag ihrer Wandung. Erstere Ansicht

kann ich nicht vertreten, da mir trotz sorgfältigster Durchmusterung vieler mikroskopischer Präparate es nicht gelungen ist, einen einzigen solchen Uebergang nachzuweisen. Ich denke, diese hyalinen Massen sind ein krankhaftes Product der Epithelzellen. Wie *Axel Key*, der ja als einer der ersten für das Zustandekommen dieser hyalinen Cylinder die Zellensecretion in Anspruch nahm, sah auch ich hyaline Tropfen aus den Zellen hervorragen, oder die Massen mitunter nur halbwegs die Kanälchen ausfüllen. Letzteres ist wichtig, denn wenn dies nicht die Entstehung in loco bedeutete, müsste wie anderwärts die Masse gerundet sein. (Der erhöhte Druck im Venensystem, durch welchen solch hyaline Cylinder experimentell erzeugt werden können, ist, wie aus der starken Blutanscheppung des Markes ersichtlich, vorhanden.

Die gemischten Cylinder endlich sind ein interessantes Vorkommen, welches nur zeigt, wie verschiedenen Ursprungs die Harncylinder sein können. —

Eine weitere Frage, die sich an unsere Beobachtungen anknüpft, ist die, woher kommt die Albuminurie.

Die darüber aufgestellten Theorien zeigen viele Meinungsverschiedenheiten, sowohl was den Ort der Ausscheidung als auch die näheren Bedingungen dazu betrifft.

Bald sind es die Malpighi'schen Knäuel, bald die Harnkanälchen, bald ist es Drucksteigerung, bald Druckherabsetzung, nach *Heidenhains* neuester Publikation die Abnahme der Stromgeschwindigkeit des Blutes und die damit verbundene Ernährungsstörung der Knäuelepithelien. So schwer wie es in anderen Fällen sein mag, den richtigen Entscheid zu treffen, so klar ist bei unseren Versuchen die Deutung der Albuminurie. Sie knüpft an an die Erklärung meines hochverehrten Lehrers Prof. *Heidenhain*, dass die Ernährungsstörung des Glomerulusepithels die unmittelbare Veranlassung der Albuminurie sei. Eine solche ist nach Einwirkung der Chromsalze durchaus begreiflich, findet ihren Ausdruck in den beschriebenen Veränderungen des Endothels, der Vermehrung der Glomeruluskerne durch Einwanderung weisser Blutkörperchen und wird bewiesen durch die später anzuführenden Versuche über die

Ausscheidung des indigschwefelsauren Natrons in den Chromnieren.

Wenn das noch nöthig wäre! Allein durch die Posner'sche Kochmethode sind wir in den Stand gesetzt, das Vorkommen der fibrinösen Massen in den Kapseln direct zu constatiren. Durch sie haben wir als eine andere Quelle für die Albuminurie auch noch die Transsudation fibrinogener Substanz aus den umspinnenden Lymphräumen und Capillaren durch die ihres Epithels beraubten Harnkanälchen kennen gelernt. Dass aufgelöste rothe und weisse Blutkörperchen gleichfalls einen Antheil an dem Eiweissgehalt des Harns haben, verstehen wir leicht bei den enormen Mengen, die davon mitunter im Harn auftreten. —

Weitere Bemerkungen knüpfen sich an die häufig beobachtete Thatsache an, dass die Harnsekretion nach der Injection fast immer abnimmt, häufig stockt und ganz versiegt. Vollständige Anurie habe ich durch 48 Stunden und länger bei Kaninchen beobachtet, mitunter bis zum Tode. Die menschliche Nierenpathologie kennt ebenfalls solche Zustände völliger Anurie, welche leider immer die traurigste Prognose stellen lassen. Wir finden sie bei den acuten parenchymatösen Nephritiden besonders bei der Scharlach-Diphtherie- und Cholera-Nephritis. Die angeführten Erklärungen sind verschiedener Natur.

Bei der Cholera-Nephritis soll der durch den enormen Wasserverlust colossal sinkende arterielle Blutdruck daran Schuld sein; bei der Scharlach-Nephritis macht Klebs die ungemein starke Kernwucherung zwischen den Schlingen der Glomeruluscapillaren dafür verantwortlich, welche diese comprimiren sollen. Letztere Erklärung, die voraussetzt, dass die Wasserabsonderung nur in den Glomerulis erfolge, ist nicht überall zutreffend, da die beschriebenen Veränderungen an den Glomerulusschlingen bis jetzt nur an der Scharlach-Niere beobachtet wurden. Die Vermehrung der Widerstände gegen den Sekretionsdruck durch Schwellung der Epithelien und Verstopfung mit Faserstoffcylindern führt Bartels an einer Stelle seines Handbuchs als Ursache an; an einer anderen Stelle verwirft er sie, weil die Sekretionsunterbrechung grade im Anfang des Leidens auftrete, wo noch keine höheren Grade von Epithel-

veränderungen und reichlichere Faserstoffniederschläge zu Stande gekommen sind und sucht den Grund in einer Verlangsamung der Stromgeschwindigkeit und einer partiellen Stagnation des Blutes in den Capillaren.

Eine andere Erklärung als die der mechanischen Verschliessung der Harnwege durch feste Gerinnselmassen, welche bei Besichtigung von Präparaten der Chromniere grossen Glauben erwecken muss, wo die öfters zu sehende bedeutende Erweiterung der Harnkanälchen mit sehr starker Epithelabplattung den Beweis der stattgefundenen Absonderung und behinderten Entleerung des Sekretes liefert, ist uns durch *Heidenhain* nahe gelegt worden. Aus seinen geistreichen überzeugenden Deduktionen erfahren wir, dass nicht der Blutdruck die treibende Kraft für das Harnwasser ist, sondern die Blutgeschwindigkeit in den Kanälen, dass sonach — „wie in allen übrigen Drüsen ohne Ausnahme die Wasserbewegung aus dem Blut in die Sekretionsräume nicht durch einfache Filtration erfolgt, so auch in den Nieren die Wasserabsonderung auf einer aktiven Thätigkeit der Zellen beruhe und zwar der Epithelzellen der Knäuelgefässe." Wie wir schon die Alteration der Knäuelepithelien als Ursache für den Uebertritt von Serumeiweiss in den Harn kennen gelernt haben, fällt uns die Vorstellung nicht schwer, die zögernde und stockende Sekretion auf eine schwerere Veränderung dieser Sekretionszellen zurückführen. Den positiven Nachweis für die Berechtigung solcher Annahme bilden die Versuche *Overbecks**), welcher nach kurzer Unterbindung der Aorta oberhalb der Nierenarterie oder der Arterie renalis die Sekretion immer längere Zeit ausbleiben sah. (bei $1^1/_2$ Min. Unterbindung $^3/_4$ Stunden). Wie dort der Mangel an Sauerstoff die Knäuelepithelien der Niere ihre Erregbarkeit verlieren und funktionsunfähig werden lässt, so wirkt hier augenscheinlich der vergiftende Einfluss der Chromsalze, die übrigens den Geweben auch Sauerstoff entziehen sollen.

Werth einer näheren Untersuchung wäre vielleicht auch die so häufig gefundene Hydropsie, deren Flüssigkeit so zahreiche lymphoide Elemente beigemischt sind, dass man an einen ent-

*) Overbeck, Sitzungsber. der Wiener Akad. Bd. XVII L. 199.

zündlichen Ursprung glauben möchte. Meine Bemühungen eine Coagulationsnekrose des peritonealen Endothels nachzuweisen waren fruchtlos.

Als Schüler *Heidenhains*, wohl vertraut mit der grossen Bedeutsamkeit des Stäbchenepithels der Niere, war ich der Ansicht, dass man durch diese Intoxikation der Niere, welche grade jene Abschnitte fast ausschliesslich befällt, gewisse Aufschlüsse über noch streitige Fragen der Nierenphysiologie erhalten könnte.

Die von mir angestellten Untersuchungen sind leider ganz mangelhaft und theile ich sie hier mit, mehr um eine Anregung zur weiteren Verfolgung dieser Ideen zu geben, falls sie für verwerthbar gefunden werden sollten, als um eine Lösung der von mir aufgeworfenen Fragen zu geben.

Zuvörderst wollte ich aber noch an die Thatsache erinnern, dass die ersten Zeichen der Nierendestruktion an den Epithelien der tubuli contorti, später erst an den aufsteigenden Schleifentheilen, Kapseln etc. eintreten. Es ergiebt sich daraus eine verschiedene Widerstandsfähigkeit der Epithels gegen die Einwirkung des Giftes, die sich leicht erklärt; nehmen wir an, dass die Chromsalze in den Stäbchenepithelien zumeist zur Ausscheidung kommen, wie nachweislich auch andere Harnsalze und vorzugsweise in den tubulis contortis. Den Ausscheidungsort der Chromsalze direct nachzuweisen nach Einverleibung grosser Mengen derselben oder durch mikrochemische Reaktion ist mir nicht gelungen.

Eine der Fragen, welche ich mir vorwarf, war die, wie verhält sich die Ausscheidung der festen Harnbestandtheile nach Destruction derjenigen Nierenelemente, welchen die Sekretion fester Bestandtheile obliegen soll.

In erster Linie prüfte ich das Vorkommen des Harnstoffs. Wie ich erwartet fand ich denselben vor; nach mehreren quantitativen Bestimmungen in Tagesmengen von 1,5—2,3 grm. bei mittelstarken Kaninchen. — Das war erklärlich, da der leichte diffundible Stoff durch die Kapseln seinen Weg nehmen mag und seine Bildungsstätte nicht in die Nieren allein zu verlegen ist.

Die Anwesenheit der Harnsäure konnte ich nach der gewöhnlichen Methode (1 Ltr. Harn werden 20 Ccm. Salzsäure zugesetzt und derselbe 48 Stunden stehen gelassen) nicht con-

statiren. Möglich, dass die mir zu Gebote stehenden Quantitäten von Harn zu gering waren. Uebrigens ist die Harnsäure bei Pflanzenfressern selten.

Auch Hippursäure, deren Bildung nach den neuen Untersuchungen von *Bunge* und *Schmiedeberg* und auch *Kochs* zweifellos in die Niere zu verlegen ist, war ich bei zwei Proben stark eiweisshaltigen Kaninchenharns, entnommen am 4. Tage der Intoxikation, nicht im Stande nachzuweisen.

Ich prüfte wie *Lücke*, nach dem die Hippursäure mit starker Salpetersäure gekocht und abgedampft im erhitzten Rückstand einen starken Nitrobenzolgeruch entwickeln soll.

Die zweite Probe stellte ich nach dem von *Schmiedeberg* und *Bunge* empfohlenen Verfahren an. 200 Ccm. Harns (die zweitägige Harnmenge zweier Kaninchen) wurden bis zu Syrupconsistenz im Wasserbade eingedampft, mit einer grösseren Menge absoluten Alkohols aufgenommen. Das Filtrat davon wurde auf dem Wasserbade eingeengt unter zeitweiligem Zusatz von Wasser, solange bis mehr Wasser als ursprünglich Alkohol in dem Becherglas war und der Alkoholgeruch verschwunden war. Die erkaltete Lösung wurde mit Salzsäure stark angesäuert und filtrirt, das Filtrat mit Essigäther tüchtig umgeschüttelt, der abgegossene Aether mit Wasser gewaschen und in einer Glasschale der Verdunstung überlassen. Der Rückstand mit Petroleumäther behandelt, wurde in warmem Wasser gelöst, mit ein wenig Thierkohle behandelt, filtrirt und in einem kleinen Uhrschälchen bei mässiger Erwärmung eingeengt. Ich konnte keine krystallinische Ausscheidung bemerken und auch unter dem Mikroskop keine der Krystallformen der Hippursäure wahrnehmen.

Der schnelle Abschluss der Arbeit liess mich die Versuche nicht erneuern, so dass ich mir noch nicht erlaube bestimmte Thatsachen aufzustellen, doch dürfte die Sicherstellung dieser gewiss auffallenden Befunde zur Nachuntersuchung auffordern. — Nicht nur dass man dann die Bildung der Hippursäure in die Nieren verlegen könnte, würde man sicher auch als Ort ihrer Bildung die Stäbchen tragenden Epithelien der Niere bezeichnen dürfen. Stutzig, in dieser Schlussfolgerung hat mich allerdings

eine Bemerkung *Funkes**) gemacht, welcher eine Beobachtung *Roussin's* mittheilt, wonach unter Umständen die im Pferdeharn sehr reichlich vorkommende Hippursäure gänzlich daraus verschwinden soll, während der Harnstoffgehalt sein Maximum erreicht.

Andere feste Bestandtheile unterzog ich keiner näheren Prüfung, nur versuchte ich hinter die Quellen der Wasserabsonderung zu kommen, als welche ja neben den Glomeruli nunmehr auch die tubuli contorti genannt werden. — Durchschneidung des Rückenmarks hebt die Wassersekretion auf, wegen der eintretenden Erniedrigung des Aortendruckes. Die geringe Energie des Blutkreislaufes setzt die Erregungsfähigkeit des Glomerulusepithels herab. Spritzt man nun Harnstoff, harnsaure Salze, anorganische Salze ins Blut, so beginnt auch bei nicht ansteigendem Blutdruck eine beschleunigte Harnabsonderung. *Heidenhain* vermuthet, dass diese Wasserabsonderung durch die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen erfolge, welche Annahme auch durch die Versuche *Nussbaums* an Fröschen für diese bestätigt worden ist. Die Uebertragung der Verhältnisse vom Frosch auf den Menschen ist aber gewagt, um so mehr, als die verschiedne Gefässanordnung desselben andere Verhältnisse erwarten lässt. Andererseits konnte man denken, dass vielleicht die Knäuelepithelien durch die diuretisch wirksamen Substanzen zu erhöhter Thätigkeit angeregt werden. — Für die Entscheidung dieser Frage, glaube ich, ist die Chromniere wirksam zu verwerthen. Sind die Stäbchenepithelien, die in solchen Fällen Wasser absondernden Organe, so wird nach Chromation und Rückenmarksdurchschneidung trotz injicirten Harnstoffs, Harnsäure oder anderer harntreibender Salze die Sekretion nicht wieder angeregt werden können, weil dann die dazu nöthigen Organe fehlen.

Die diesbezüglichen, an Kaninchen angestellten Versuche misslangen mir, da die Versuchsthiere nach der Durchschneidung des Rückenmarks — sie geschah in der Höhe des 6. Halswirbels — bald starben.

Wäre der Erfolg der harntreibenden Stoffe wie sonst eingetreten, dann hätte man zu der zweiten Erklärung greifen

*) Handbuch der Physiol. 1878. S. 375.

müssen oder zu der Annahme, dass vielleicht auch andere Epithelabschnitte der Harnkanälchen mehr sind als Ufersteine für den Harnstrom.

Die nach Chromintoxikation immer auftretende Albuminurie deren Hauptquelle ich in der Funktionsstörung der Knäuelepithelien fand, legte mir den Gedanken nahe, ob es nicht möglich sei, diese auch auf eine andere Weise darzuthun. Zu dem Behufe stellte ich eine kleine Reihe von Versuchen über die Ausscheidung des indigschwefelsauren Natrons in den Nieren an, welches nach den Beobachtungen *Heidenhains*, in den tubulis contortis und den aufsteigenden Schleifentheilen ausgeschieden wird, nie aber in den *Müller*'schen Kapseln auch nur in Spuren anzutreffen ist. In der Ausführung der Versuche begriffen kam mir die schon citirte Arbeit *Littens* zu Händen, der ähnliche Experimente mittheilt, aber in manchen Stücken zu anderen Resultaten gelangte wie ich.

Die Versuche stellte ich in der Weise an, dass ich mittelstarken Kaninchen die gewöhnliche Vergiftungsdosis eines chromsauren Salzes subcutan injicirte und ihnen nach verschieden langer Zeit 15—20 Ccm, indigschwefelsauren Natrons in die Vena jugularis einspritzte, falls der Urin stark eiweisshaltig befunden wurde. 15—20 Minuten nach erfolgter Einspritzung tödtete ich die Thiere durch Oeffnung der Carotiden. Die Nieren wurden sofort in situ von der Arterie aus mit absolutem Alkohol ausgespritzt. Bemerken will ich noch, dass die intravenöse Injection immer sehr langsam und vorsichtig geschah und stets länger als 10 Minuten dauerte.

Bei dem ersten Versuch vollzog ich die Infusion sechs Stunden nach erfolgter Intoxikation.

In der Blase finden sich geringe Mengen bläulichen Harns. Die Nieren sind nur mässig gebläut; der Durchschnitt zeigt die bläuliche Rinde von farblosen Streifen durchsetzt, die Grenzschicht blass, in der Pyramide feine blaue Linien. Darnach hatte eine sehr geringe Ausscheidung des Salzes stattgefunden. Die mikroskopische Untersuchung bestätigte das, denn nur vereinzelt sah man ausgeschiedenen Farbstoff im Lumen der Harnkanälchen. Die Rinde war verschieden gefärbt; die gewundenen Kanälchen blassgrün mit wenigen gefärbten Kernen, die Epithelien der

Markstrahlen mit schöner Kernfärbung aber ohne Farbstoff im Lumen. Von der Rindenoberfläche an sich verschmälernd zogen die blaugefärbten Harnkanälchen nach der Grenzschicht, zwischen sich die Kapseln und die ungefärbten tubuli contorti einschliessend. Tangentielle Schnitte zeigten dasselbe Verhalten. Zwischen blassgrünen Harnschläuchen hoben sich inselförmig Gruppen von Harnkanälchen mit deutlicher Blaufärbung der Kerne ab. Die Kerne der Kapseln waren häufig deutlich blau gefärbt, desgleichen die Kerne der Arterienmuskulatur, besonders in der Nähe der Glomeruli Die Strukturveränderung der tubuli contorti war nur mässig, die Kerne sind in Bismarckbraun überall färbbar, nur krümmelige Massen sieht man oft im Lumen und helle Bläschen im Epithelsaum. Hier begegneten wir auch schon von früher her bekannten Bildern, wo der Epithelialbelag nach dem Lumen durch eine Linie deutlich abgesetzt einen Kranz feinster Stäbchen trug.

Im zweiten Versuche geschah die intravenöse Infusion 20 Stunden nach Vergiftung. Die Harnblase war ziemlich gefüllt mit blauem Harn. Die Nieren waren diesmal stärker blaugefärbt; die Rindenoberfläche bot ein marmorirtes Bild dar, hier und da waren mehr minder grosse farblose Partien. Der Durchschnitt zeigte die Rindensubstanz mässig gebläut, die Grenzschicht blässer als bei normalen „Indigo-Nieren." Mikroskopisch ergab sich eine diffuse schwach blaue Färbung der Rinde, aus der sich wie im vorigen Versuch vereinzelt kleinere Stellen mit gut gefärbten Epithelkernen hervorhoben. Die Zellen selbst waren kaum irgendwo von Indigokörnchen durchsetzt, dagegen häufig der innere Abschnitt der Zellen durch einen scharfen blauen Saum von der übrigen farblosen kernhaltigen Zellmasse abgegrenzt. In ihm waren feine blaue Körnchen eingelagert. Die Lumina der tubuli contorti ermangelten fast jeden Farbstoffinhaltes; wo er sich vorfand, wie namentlich in den Henle'schen Schleifen und den anderen Abschnitten der Harnkanälchen, war er feinförmig oder nadelförmig, oft in cylindrische Massen eingelagert. Auch hier zeigten die Glomeruluskerne häufige Bläuung. Ob die blauen Kerne nur den Capillarschlingen oder den Knäuelepithelien angehörten, konnte ich nicht genau unterscheiden. Im Kapselraum selbst sah ich niemals abgelagerten Farbstoff.

Einem dritten Thiere war 24 Stunden nach Intoxikation das Indigo infundirt worden. Absonderung hatte hier nicht stattgefunden. Die Blase enthielt keinen Tropfen Urin. Demgemäss der Befund der Nieren.

Die Nieren sind blassgrün; wie der Durchschnitt erweist, ist das auch nur die Rinde, Grenzschicht und Marksubstanz sind ungefärbt.

Das Mikroskop zeigt den Epithelialbelag der gewundenen Kanälchen meist wachsartig glänzend und schmal, häufig mit oben erwähnter homogener Innenzone. Ab und zu sieht man schwach bläulich gefärbte Kerne, doch keine Spur von Farbstoff im Lumen der Harnkanälchen, die häufig mit hyalinen oder granulirten Cylindern ausgefüllt sind. In den Interstitien bemerkt man gefärbte Kerne, desgleichen in den Glomerulusschlingen. Diese Kerne sind nicht gleichmässig tingirt, sondern lassen feinkörniges blaues Pigment erkennen; wahrscheinlich sind es lymphoide Elemente, welche das Pigment aus dem Blute aufgenommen haben. Auch die Zellkerne der grösseren Ausführungsgänge sind stellenweis schwach bläulich gefärbt. In Bismarckbraun gefärbt finden sich an den meisten Schnitten die Epithelkerne der tubuli contorti tingirt, nur selten ist der Epithelkranz eine kernlose Masse. Die Kerne sind klein wie geschrumpft. In die Augen springt der Kernreichthum der Glomerulusschlingen. Zahlreiche weisse Blutkörperchen sind in den Interstitien und in den Kanälchen. Die Menge der Cylinder ist nicht so gross, dass man die Anurie auf durch sie bewirkte mechanische Behinderung zurückführen könnte.

Um grössere Weitläuftigkeiten zu vermeiden, theile ich weiter nur mit, dass ich bei anderen Versuchen ähnliche Resultate erhielt, die sich nur dahin abänderten, dass mit zunehmender Destruction des Nierenparenchyms nicht nur die Blaufärbung der Kerne völlig schwand, sondern auch die Ausscheidung des indigschwefelsauren Natrons auf ein Minimum reducirt wurde. Nur ganz vereinzelt fand man körnige Massen Indigos in den Harnwegen, der Harn war blassgrün — die geringe Ausscheidung musste in solchen Fällen wohl durch die Glomeruli erfolgt sein, trotzdem diese eine viel schwächere und seltnere Bläuung der Kerne aufweisen wie in den mitgetheilten

Fällen und der Kapselraum niemals mit Farbstoff angefüllt zu sehen war.*)

Also nach Einverleibung toxisch wirkender Dosen chromsaurer Salze werden die absondernden Epithelien der Harnwege in kurzer Zeit wesentlich in ihrer Function alterirt, trotzdem ihre Strukturverhältnisse noch keine auffallendere Veränderung erlitten haben. Die Ausscheidung des indigschwefelsauren Natrons ist bedeutend verringert und kann in Fällen, wo die Harnabsonderung versiegt ist, fast ganz fehlen; die Kerne der tubuli contorti und auch die der aufsteigenden Schleifenschenkel färben sich nur selten, schwach oder gar nicht, dagegen färben sich die Kerne der Glomerulusschlingen oder Knäuelepithelien schwachblau, was normaler Weise nie der Fall ist. Die von wegen der Albuminurie vermuthete Alteration der Glomeruli ist somit durch die Blaufärbung der Kerne bewiesen.

Gleichzeitig sehen wir in den Versuchen eine neue Stütze für die Richtigkeit der Angaben *Heidenhains* über die Ausscheidungsstätten des indigschwefelsauren Natrons. Wohl erscheinen die Kapseln, dem Farbstoffe Durchtritt zu gewähren, doch nur vermöge ihrer Alteration und auch dann in so beschränkter Weise, dass man den physiologischen Ausscheidungsort keinen Augenblick dort suchen kann. Fände die Ausscheidung in den Glomerulis statt, so müssten ja die Farbstoffmengen in den Lichtungen der Harnkanälchen zunehmen, da eine Resorption des Farbstoffes seitens der zerstörten Epithelien nicht mehr erfolgt. Sollten aber — was eingewendet werden könnte — die Veränderungen der Filtrationsmembran den Farbstoff in geringerem Maasse ausscheiden lassen, so müssten wir eine verminderte Durchlässigkeit derselben für dieses Salz annehmen, ein Vorgang, zu welchem sich ein Analogon schwer finden dürfte. Der einzige Ausweg beruhte dann auf der Annahme einer veränderten Secretionsthätigkeit der Knäuelepi-

*) Letzteres befremdete mich nicht, da die der Tödtung des Thieres bald folgende Ausspritzung der Niere mit absolutem Alkohol etwa in der Kapsel vorhandenen Farbstoff sicher wegspülen muss. Oefters sah ich blaugefärbte Flüssigkeit während der Ausspritzung den Ureter lang abfliessen.

thelien, eine Hypothese, welche den Anhängern der Filtrationstheorie das Zugeständniss eines cellularen Absonderungsprincipes in den Nieren abnöthigte, welche die Anhänger der Secretionstheorie aber als pathologischen Vorgang nicht von der Hand weisen dürften. Die geringe Ausscheidung des Farbstoffes ist also nicht der Ausdruck einer veränderten Filtrationsmenge, sondern der Ausdruck einer pathologischen Secretion der Knäuelepithelien, welche mit Einstellung dieser auch keinen Farbstoff mehr ausscheiden werden. Die in solchen Fällen spurenweis in den Harnkanälchen vorgefundenen Farbstoffpartikelchen sind von den letzten Secretionsvorgängen liegen geblieben. Dass die Filtrationsmembran übrigens nicht in ihrer angenommenen Durchlässigkeit für das Salz Einbusse erlitten, liess sich übrigens schnell durch eine andere Versuchsanordnung darthun, die in letzter Zeit einige Forscher verleitet hat, Schlüsse auf die physiologische Absonderung des Indigosalzes bei pathologischen Versuchsanordnungen zu ziehen. *Paulynski**) und *Henschen***) fanden nämlich nach schneller Injection grosser Mengen des Indigosalzes Blaufärbung der Malpighi'schen Gefässschlingen, sowie Austritt blauen Farbstoffs in den Kapselraum und behauptet namentlich letzterer damit den physiologischen Vorgang der Indigoausscheidung gefunden zu haben. Die Blaufärbung der gewundenen Kanälchen ist nach ihm ein secundärer Vorgang, Folge der Resorption des Farbstoffes aus dem gefärbten Harn, nicht dem gefärbten Blut.

*Dr. Grützner****) wies das Fehlerhafte dieser Experimente überzeugend nach und damit die pathologische Natur der beobachteten Ausscheidungsvorgänge, das eine Mal bedingt durch die übergrosse Menge injicirten Farbstoffs, das andere Mal durch die überaus schnelle Einspritzung des Farbstoffs bei niedrigem Blutdruck oder zum mindesten bei stockender Harnsecretion, also zu einer Zeit, in welcher die Malpighi'schen Gefässschlingen von einem trägen Blutstrom durchsetzt werden. Unter solchen Verhältnissen wird nach *Grützner* bei rascher

---

*) Virchow's Archiv für Pathologie und Physiologie. Bd. 79.

**) Hoffmann-Schwalbe'scher Jahresbericht 1880.

***) Breslauer ärztliche Zeitschrift 1880. No. 14.

Injection das Blut aus den Gefässknäueln so gut wie verdrängt, die Gefässknäuel sind anstatt mit Blut mit Indigo ausgefüllt, färben sich natürlich blau und lassen selbst den Farbstoff in die Kapseln austreten.

Die von *Grützner* angestellten Experimente und weiteren Controlversuche sind einwurfsfrei und wuchtig genug, um den scheinbaren Sieg der Ludwig'schen Filtrationshypothese zu einer Niederlage zu gestalten.

Zum Schluss dieser kleinen Abhandlung mögen als Anhang noch einige Worte über die an Menschen durch Chrompräparate beobachteten Vergiftungsfälle*) und die medicamentöse Verwendung der Chrompräparate Platz finden

Die wenigen bekannten Fälle zeigen uns wie empfindlich auch der menschliche Organismus auf diese Präparate reagirt. Die toxischen Dosen sind verhältnissmässig sehr gering. Schon 1 grm rothen Chromsalzes (bohnengross) führte den Tod einer 25 jährigen Frau innerhalb 14 Stunden herbei (Maschka). Man beobachtete dabei Erbrechen, blutige Darmentleerungen, heftige Leibschmerzen und Collaps. In einem andern Falle hatten 8 grm desselben Salzes den Tod in 4 Stunden zur Folge. Schon nach 3 dgrm sauren chromsauren Kalis beobachtete man die bedenklichsten Vergiftungszufälle; ja selbst das Einathmen der Chromsäure scheint gefährlich zu sein. (Erkrankung mehrerer Mädchen, die mit Chromsäure gefärbte Wolle verarbeiteten.) Bekannt sind die giftigen Eigenschaften der chromsauren Bleipräparate, die als Chromgelb und Chromroth (neutrales und basisch chromsaures Blei), Chromorange (ein Gemenge beider) und Chromgrün (das neutrale Salz in Verbindung mit Berliner Blau) in den Handel kommen und durch ihre Verwendung als Farbe zu Conditorwaaren, Spielsachen, Oblaten etc. zu gefährlichen, ja tödtlichen Vergiftungen Anlass gaben.

Interessant sind die chronischen Chromvergiftungen bei Fabrikarbeitern, welche mit dem Staube und den Dämpfen

*) Real. Encyclopädie der gesammten Heilkunde. Heft 24, 25.

chromsaurer Salze in Berührung kommen. Eine besondere Form der Rhinitis, die mit completer Perforation endigt, Excoriationen und Wunden an Händen und Füssen, besonders an den Seitentheilen der Finger und Zehen, mit grosser Neigung zur Ulceration in die Tiefe, pustulöse in Verschwärung übergehende Exantheme an den Armen, Genitalien, der Innenseite der Schenkel, Ulcerationen im Schlunde sollen ein der Syphilis ähnliches Krankheitsbild vortäuschen. Auch wird die Bronchialschleimhaut wie angegeben entzündlich afficirt, Athembeschwerden, Kopfschmerz stellen sich ein, die Individuen magern ab und verlieren ihre Kraft.

Zu medikamentösen Zwecken innerlich wurden die chromsauren Kalisalze nur versuchsweise angewandt und zwar das saure Salz bei inveterirter Syphilis, das neutrale Salz als Emeticum und Expectorans wie Brechweinstein. Aeusserlich wurden die Salze statt der schärfer wirkenden Chromsäure benutzt; so dass doppelt chromsaure Kali zum Bepinseln von Schleimhautpolypen der Nasenhöhle (wirkt langsam und schmerzhaft), das einfach chromsaure Kali zu Waschungen und zum Verband alter Geschwüre mit übelriechender Sekretion, zur Beseitigung von Hautausschlägen, Pigmentflecken, ja als Augenwasser bei Herpes corneae.

Bei weitem häufiger kommt die Chromsäure in Anwendung, die nach *Dougal* eine noch bedeutendere antiseptische Wirkung als die Carbolsäure entfalten soll. Man braucht sie äusserlich als Aetzmittel bald in Substanz, bald in Form eines Breies, bald in concentrirter Lösung zur Zerstörung von Condylomen, Warzen, Papillomen, Lupus, Krebsknoten, matignen Geschwüren, Teleangiektasien, hartnäckigen Indurationen des Cervicaltheiles des Uterus, chronischen Uterinal- und Cervicalkatarrhen. Zu letzterem Zwecke wurde sie meines Wissens nach zuerst von *Koeberle* empfohlen. *Spiegelberg* lässt sie krystallinisch mittelst der mit Watte umwickelten Aluminiumsonde auftragen und rühmt ihr eine tiefgehende Aetzung, vorzüglich austrocknende Wirkung ohne folgende Narbenbildung nach. Erst nach mehreren Wochen wiederholt er die Aetzung. Doch auch bei dieser geringfügigen Anwendung der Chromsäure war er vor toxischen Einwirkungen nicht sicher und nicht selten konnte

er die toxische Einwirkung auf die Nieren durch eine tagsdrauf eintretende Albuminurie nachweisen. In einem Falle wurden sogar Erbrechen und Collapserscheinungen beobachtet. In mässiger Concentration (1 : 4) brauchte *Lewin* die Lösung zum Bepinseln diphtheritischer Belege, weniger tief als ausgebreiteter Pseudomembranen, sowie zur Application innerhalb des Larynx (1, 2 : 50). Ausserdem hat man die Chromsäure zu parenchymatösen Injectionen in krebsige Gebilde verwandt, (1 : 5 bis 60 Tropfen in mehreren Richtungen) Versuche, die das neueste Werk über derartige Arznei-Applicationen*) garnicht erwähnt, die also ganz obsolet geworden sein müssen. Trotzdem wäre es indicirt, diese Versuche zu wiederholen, vielleicht mit dem neutralen chromsauren Kali, welches milder wirkt und durch seinen destruktiven Einfluss auf die zelligen Elemente Verkleinerung der Geschwulstmasse erhoffen lässt.

Endlich erwähne ich noch die Verwerthung der Chromsäure bei parasitären Hautkrankheiten namentlich Kopfgrind, chronischen Eczemen mit starker Infiltration des subcutanen Bindegewebes und bei Lupus.

---

*) Percutane, intracutane und subcutane Arznei-Application von Dr. Eulenburg.

Lebenslauf.

Verfasser, geboren zu Breslau am 2. Februar 1855, katholischer Confession, Sohn des praktischen Arztes Eduard Kabierske zu Breslau, genoss seine Schulbildung auf dem Kgl. Matthias-Gymnasium seiner Heimathstadt. October 1874 an der Universität zu Breslau immatrikulirt, bestand er im Mai 1877 das Tentamen physicum, Juli 1878 das Examen rigorosum und absolvirte im Winter 1878/79 daselbst die medicinische Staatsprüfung. Je ein Semester fungirte er als Unterassistent an der Kgl. chirurgischen Klinik und der Kgl. Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten. Von April 1879 genügte er seiner Militairpflicht als Einjährig-Freiwilliger und bekleidete vom 1. October an die Stelle des zweiten Lehrers an der hiesigen Provinzial-Hebammen-Lehranstalt.

Während seiner Studienzeit hörte er die Vorlesungen und Kliniken folgender Herren Professoren und Docenten:

Berger, Biermer, Ferdinand Cohn, Hermann Cohn, Cohnheim, Dorn, Fischer, Förster, Freund, Gabriel, Grube, Grützner, Gscheidlen, Haeser, Hasse, Heidenhain, Josef, Kolaczek, Lichtheim, Loewig, Meyer, Neumann, Ponfick, Richter, v. Richter, Simon, Spiegelberg, Weigert.

Allen diesen Herren spricht der Verfasser hiermit seinen aufrichtigen Dank aus.

Thesen.

1. Die Ausbildung von Hebammen, welche den an sie gestellten Anforderungen genügen, ist unter den bestehenden Verhältnissen kaum möglich.
2. Die zeitweilige Suspension der Hebammen als Prophylakticum gegen Puerperalerkrankungen ist keine empfehlenswerthe Massregel.
3. Die praktische Bedeutung einer möglichst späten Abnabelung ist nicht so gross, als vielfach angenommen wird.